

学位授与番号	医博甲第1392号
学位授与年月日	平成12年3月22日
氏名	森 山 万紀子
学位論文題目	Development of diffuse invasive (grade 4D) human oral squamous cell carcinoma model in severe combined immunodeficiency mice : microangioarchitectural analysis and immunohistochemical study び慢性浸潤型（4D 型）ヒト口腔扁平上皮癌同所性移植モデルの開発：移植腫瘍の血管構築像ならびに免疫組織化学的検討
論文審査委員	主 査 教 授 山 本 悦 秀 副 査 教 授 中 西 功 夫 教 授 古 川  侃

## 内容の要旨及び審査の結果の要旨

Yamamoto らによる口腔扁平上皮癌の浸潤様式分類4D 型は低頻度ではあるが細胞単位のび慢性浸潤組織像を特徴とし、最も悪性度が高く予後不良である。従って本4D 型由来細胞株の *in vivo* 実験モデルを樹立することは、臨床における治療戦略を確立する上で有用な情報が得られるものと考えられる。そこで本研究ではこれまで各種の試行にも拘らず移植性が獲得出来なかった4D 型細胞株を実験動物に生着・増殖させる目的で本研究を行った。用いた細胞株は下顎歯肉扁平上皮癌由来の4D 型細胞株 TSU で、ヌードマウスの背部皮下に $2 \times 10^7$ 個、舌に $4 \times 10^6$ 個をマトリゲルやゼラチンスポンジと混合し、移植を継続した。この操作等で造腫瘍性を亢進させた S-TSU $4 \times 10^6$ 個を SCID マウスの舌に移植したところ可移植性が得られたので、移植腫瘍における血管構築像と各種免疫組織化学的所見の検索を行った。得られた結果は以下のように要約される。

- 1) 当教室で開発した口腔癌の正所性移植モデルに準じ、TSU 細胞のみを移植したところ浸潤様式3 型や4C 型細胞で観察されたヌードマウスへの生着は得られず、さらにマトリゲルやゼラチンスポンジを混合して移植した場合でも一過性の腫瘍形成に留まっていた。
- 2) そこで次に、この一過性腫瘍を摘出し、一旦 *in vitro* で培養後に再び混合移植して継代・選択していった S-TSU 細胞をヌードマウスへ移植したところ生着は確認出来たが、なお致死には至らなかった。そこでさらに、本細胞を SCID マウスに移植したところ、マトリゲル等を用いなくても正所移植性が確認され、移植6－10週には腫瘍は8mm径前後までに増殖し、全て腫瘍死した。
- 3) この正所移植腫瘍の血管構築像では移植4日目に腫瘍内の血管網形成が始まり、7日目には緻密な網目状血管像に成長し、可移植性の根拠となった。
- 4) また免疫組織化学的所見ではデスマグレイン、IV型コラーゲンは発現せず、MMP9の発現も軽度であったが、VEGF や MMP2は強く発現しており、び慢性浸潤組織像とあわせ4D 型の性状を十分に維持していた。

以上、本研究はこれまで可移植性が獲得できなかった4D 型口腔扁平上皮癌細胞株を可移植化し、その様相を血管構築像や免疫組織化学的所見から明らかにした点で、口腔腫瘍学に寄与する価値ある論文と評価された。